Münster.1933.№76 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Über den Einfluss von Kampfer und Hexeton auf die Sauerstoffatmung der Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster/Westf.

vorgelegt von

Xaver Rülle
(Zahnarzt)

aus Bönninghausen i. W.

1933

Buchdruckerei C. Jos. Laumanns, Lippstadt i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. K. Zipf.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Ueber den Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Sauerstoffatmung der Gewebe.

Ueber die Wirkung von Kampfer und Hexeton auf den Gewebsstoffwechsel liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Lipschitz und Osterroth[1]) bestimmten die Atmungsgeschwindigkeit von Muskelzellen unter der Einwirkung von Kampfer und fanden eine Hemmung des Sauerstoffverbrauchs mit ansteigender Kampferkonzentration. Die Hemmung betrug 30 % bei einer Kampferkonzentration von 0,75 ‰, 54 % bei 1,0 ‰ und 82,4 % bei 1,5 ‰. Stärkere Verdünnungen wurden nicht geprüft. In einer neueren Arbeit prüften Lipschitz, Meyer und Salomon[2]) die Oxydationsgeschwindigkeit von Gänseerythrocyten. Nach ihren Untersuchungen hat Kampfer eine zweiphasische Wirkungskurve. Nach einer Atmungssteigerung von 20—40 % bei einer Konzentration von etwa 2:1000 folgt eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme. Nach Auswaschen der hemmenden Kampferkonzentration tritt eine Atmungssteigerung der Erythrocyten ein, die meist über 40 % nicht hinausgeht. Bei der Steigerung der Zelloxydation handelt es sich nach ihnen um eine Kohlenhydratmehrverbrennung mit dem respiratorischen Quotienten von etwa 1,0. Die erregende nachbessernde Kampferwirkung ist nach der Ansicht dieser Forscher eine Funktion der anwesend gewesenen Konzentration und die Folge von schweren reversiblen, durch den Kampfer gesetzten Zellveränderungen. Die Zellveränderungen werden auf quellungsartige Vorgänge in der Zellinnenstruktur zurückgeführt. Auch das Hexeton zeigt die typische Nachbesserung des Kampfers, nicht dagegen das Cardiazol. Da die von den Autoren verwandten hohen Konzentrationen von Kampfer und Hexeton niemals im Organismus auftreten, können aus diesen Versuchen keine Schlußfolgerungen für die therapeutische Wirkung dieser beiden Stoffe gezogen

[1]) W. Lipschitz u. J. Osterroth: Arch. exp. Path. u. Pharm. 106, 341, 1925.
[2]) W. Lipschitz, P. Meyer u. R. Salomon. ebenda 148, 257, 1930.

werden. Um über Giftwirkungen am Stoffwechsel Aussagen machen zu können, ist es notwendig, solche Verdünnungsgrade von Giften in den Versuchen zur Wirkung kommen zu lassen, wie sie auch bei therapeutischer Darreichung im Körper auftreten können. Da die Stoffwechselwirkung von Pharmacis noch in Konzentrationen nachweisbar ist, die noch keine sichtbaren Funktionsänderungen an den betreffenden Organen zur Folge haben, wurden zu unseren Versuchen Verdünnungen gewählt, von denen jede von der nächstfolgenden um zwei Zehnerpotenzen verschieden ist.

Eismeyer und Quincke[3]) verfolgten in neuerer Zeit das Verhalten des Stoffwechsels des überlebenden Kaltblüterherzens. Das Hexeton bewirkt nach ihnen in kleinen Dosen, die die Herzarbeit noch nicht verändern, eine vermehrte CO_2-Bildung bei gleichbleibender Sauerstoffatmung, was sie auf eine Verbesserung der Verbrennung der Kohlenhydrate beziehen. In toxischen Dosen sinkt die Arbeitsleistung des Herzens unter der Hexetonwirkung ab, der Sauerstoffverbrauch ist dabei aber im Vergleich zur Arbeitsleistung erhöht.

Die Untersuchung des Einflusses von Kampfer und Hexeton auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe war Gegenstand einer Arbeit von Papenheim[4]) aus dem hiesigen Institut. Ihre Versuche erbrachten den Nachweis, daß die beiden isomeren Herzmittel auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe in ganz verschiedener Weise einwirken. Die beiden Stoffe verhalten sich z. B. beim Abbau des Glykogens, Hexosediphosphats und der Glokuse genau umgekehrt. Die Wirkungsstärke und auch die Wirkungsrichtung sind dabei ganz von der Konzentration der beiden Stoffe abhängig.

In noch unveröffentlichten Versuchen von Haarmann und Stratmann konnte die starke Stoffwechselwirksamkeit von Kampfer und Hexeton auf die anaeroben Spaltungsvorgänge der Kohlenhydrate im Gewebe, die den eigentlichen Oxydationsvorgängen vorausgehen, dargetan werden.

---

[3]) Eismeyer u. Quincke: Arch. expl. Path. u. Pharm. 150, 308, 1930.
[4]) Thea Papenheim: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, einige Oxydationsvorgänge im Gewebe mit der bekannten Barkrofft-Warburg-schen Apparatur zu untersuchen. Untersucht wurden 1. Kampfer und 2. das ihm isomere Hexeton. Die beiden Verbindungen sind chemisch Methylisopropylzyklohexenon. Das im Handel befindliche Hexeton enthält noch Natrium salizylicum, um es wasserlöslicher zu machen. Zu unseren Versuchen wurde das reine Hexeton ohne Natrium salizylicum benutzt. Alle Versuche wurden bei einer Thermostatentemperatur von 30° C ausgeführt. Die verwandten Gewebsmengen betrugen in allen Fällen 0,5 g. Als Suspensionsflüssigkeit diente eine Phosphatpufferlösung m/15, PH = 7,0. Die Konzentrationen der zur Wirkung kommenden Pharmaka Kampfer und Hexeton sind in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I.

In der Versuchsserie I wurde die Beeinflussung der Sauerstoffatmung des Skelettmuskelgewebes vom Frosch ohne weiteren Zusatz von Brennstoffen durch Kampfer und Hexeton untersucht. Die Ergebnisse der Versuche sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

Tabelle I. Kampfer.

Muskel, ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2 pro g nach 1 Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	336	368	390	100	100	100	100
2.10^{-10}	352	360	352	105	98	91	98
2.10^{-8}	372	428	392	111	116	100	109
2.10^{-6}	406	460	420	121	125	108	118
2.10^{-4}	342	384	360	102	104	93	100

Versuchstier: Frosch.

Tabelle 2. Hexeton.

Muskel, ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	352	378	296	100	100	100	100
2.10^{-10}	328	328	264	93	87	89	90
2.10^{-8}	304	336	264	86	89	89	88
2.10^{-6}	320	328	256	91	87	87	88
2.10^{-4}	264	372	204	75	72	69	72

Versuchstier: Frosch.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Stoffwechselwirkung des Kampfers und des ihm isomeren Hexetons grundverschieden ist. Kampfer beschleunigt in den mittleren Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-6} die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskelgewebes. Die stärksten und schwächsten Konzentrationen verhalten sich annähernd gleich. Sie sind wirkungslos bzw. setzen sie die Sauerstoffaufnahme leicht herab. In Versuch 3 kommt eine Hemmung von 7 % heraus bei einer Kampferkonzentration von 1:5000. Die Hemmung in den Versuchen von Lipschitz und Mitarbeitern betrug 30 % bei einer Konzentration von 1:1130.

Im Gegensatz zum Kampfer setzt Hexeton die Atmungsgeschwindigkeit von Muskelgewebe stark herab, die Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme ist bereits bei der stärksten Verdünnung von 2.10^{-10} deutlich nachweisbar. Sie nimmt mit ansteigender Konzentration bis zu 2.10^{-6} nicht weiter zu. Erst bei 2.10^{-4} kommt es zu einem starken Absinken der Sauerstoffzehrung.

Für die beiden Stoffe bestehen in den einzelnen Versuchen bei Verwendung der Muskulatur von verschiedenen Fröschen

geringfügige graduelle Unterschiede. Das Wirkungsbild ist jedoch immer einheitlich.

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Wirkung von Kampfer und Hexeton auf den Gewebsstoffwechsel qualitativ und quantitativ voneinander abweicht.

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung von Kampfer und Hexeton auf die Atmungsgeschwindigkeit des Lebergewebes geprüft. Es sind hier andere Ergebnisse zu erwarten, weil die Verbrennungsvorgänge in der Leber von denen im Muskel stark abweichen. Die Gewebsoxydation beruht vorwiegend auf einer Verbrennung der im Gewebe präformierten Kohlenhydrate und seiner Spaltungsprodukte. Das wichtigste Depotkohlenhydrat im Organismus ist das Glykogen. Das Glykogenmolekül wird nicht als solches verbrannt, sondern erst nach weitgehender Abspaltung. Diese Spaltungsprozesse verlaufen anaerob. Beim Glykogenabbau im Skelettmuskel entsteht über eine Reihe von Zwischenstufen eine einfache Hexose, die nicht mit Traubenzucker, α - β - Glukose übereinstimmt und sich auch biologisch anders verhält. Der bei der Glykogenhydrolyse im Lebergewebe auftretende Zucker verhält sich, wie H a a r m a n n[5]) zeigen konnte, wie α - β - Glukose. Die beim Glykogenabbau im Muskelgewebe einerseits, im Lebergewebe andererseits entstandenen reduzierenden Zucker sind also grundverschieden. Es können mithin auch die die Glykogenhydrolyse vermittelnden fermentativen Vorgänge nicht die gleichen sein. Ein weiterer Unterschied im Leber- und Muskelstoffwechsel ergibt sich aus dem unterschiedlichen Vermögen der beiden Organe, die aus dem Glykogen hervorgegangenen Spaltzucker weiter zu verarbeiten. Muskelgewebe spaltet den bei der Glykogenhydrolyse im Muskelgewebe auftretenden Zucker bis zur Milchsäure, nicht dagegen den bei der Glykogenhydrolyse in der Leber gebildeten Zucker. Die Leber wiederum kann den bei der Autolyse ent-

[5]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 151, 1932.

standenen Zucker nicht in nennenswertem Umfange in Milchsäure überführen. Im Muskelstoffwechsel ist die Milchsäure das Endstadium des anaeroben Kohlenhydratabbaues, im Lebergewebe dagegen die α-β-Glukose. Die Oxydation der Kohlenhydrate setzt erst dann ein, wenn das Zuckermolekül mit seinen sechs Kohlenstoffatomen in einfachere Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen zerlegt ist. Man muß hier an die einfachen Triosen denken, vor allem an das Methylglyoxal.

Die Sauerstoffatmung des Skelettmuskels wird, wie soeben kurz geschildert, durch die Verbrennung von Kohlenhydraten gewährleistet, bei der Leberatmung kommen dafür auch andere Stoffe in Betracht, z. B. Phosphatide.

Die Ergebnisse der Leberversuche sind aus den Tabellen 3 und 4 zu ersehen.

Wie die Versuche erkennen lassen, zeigen Kampfer und Hexeton bei der Leberatmung ein vollkommen verschiedenes Bild in ihrem Wirkungsmechanismus wie bei der Muskelatmung. Während der Kampfer die Atmungsgeschwindigkeit von Muskelgewebe steigert oder, je nach der Konzentration, unbeeinflußt läßt, setzt er die Atmungsgröße von Lebergewebe ganz erheblich

Tabelle 3. Kampfer.

Leber, ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	514	518	574	100	100	100	100
2.10^{-10}	360	376	368	70	72	64	69
2.10^{-8}	312	336	322	61	65	56	61
2.10^{-6}	454	470	544	88	91	96	92
2.10^{-4}	376	408	346	73	79	60	71

Versuchstier: Hund.

Tabelle 4. Hexeton.

Leber, ohne Zusatz.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	422	422	328	100	100	100	100
2.10^{-10}	328	352	262	78	83	80	80
2.10^{-8}	288	292	240	68	69	73	70
2.10^{-6}	488	530	448	116	126	136	126
2.10^{-4}	392	406	344	93	96	100	98

Versuchstier: Hund.

herab. Das Maximum der Hemmung liegt nicht etwa bei der stärksten Konzentration, sondern bei der um 4 Zehnerpotenzen stärkeren Verdünnung von 2.10^{-8}. Bemerkenswert ist, daß mit ansteigender Konzentration bei 2.10^{-6} die Hemmungswirkung stark zurückgeht und bei der höchsten Konzentration wieder stark zunimmt.

Ganz anders die Wirkungen des Hexetons. Auch hier liegt das Maximum der Hemmung bei 2.10^{-8}. Bei der hundertfach höheren Konzentration ist die starke Herabsetzung der Sauerstoffatmung in eine sehr beträchtliche Anregung umgeschlagen. Die bei einer Gabengröße von 2.10^{-6} beobachtete Stauerstoffzehrung beträgt ungefähr das doppelte von der bei 2.10^{-8}. Bei der nächsten Dosierung von 2.10^{-4} geht dann der Sauerstoffverbrauch wieder stark herunter, ohne aber in jedem Falle gegenüber dem Kontrollversuch verschlechtert zu sein. Der hemmende Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Leberatmung ist bereits bei der stärksten von uns verwendeten Verdünnung stark ausgeprägt.

Aus der Untersuchung geht eindeutig hervor, gemessen an der Beeinflußbarkeit der Gifte, daß es nicht angängig ist, die

Leberatmung mit der Muskelatmung in Parallele zu setzen. Kampfer und Hexeton greifen in die verschiedenartigsten Stoffwechselvorgänge ein, die je nach der Konzentration angeregt oder herabgesetzt werden können. Im allgemeinen überwiegen die hemmenden Einflüsse der beiden Gifte, so daß nur eine Verschlechterung der Sauerstoffatmung zur Beobachtung kommt. Lediglich mittlere Konzentrationen vom Kampfer bei Muskelgewebe und die Hexetonkonzentration von 2.10^{-6} beim Lebergewebe bilden eine Ausnahme.

Versuchsserie III.

In den bisher besprochenen Versuchen wurde die Sauerstoffatmung des frischen Gewebes ohne Zusatz von Nährstoffen verfolgt. Die im Gewebe stets vorhandenen Nährstoffe werden dabei durch den Luftsauerstoff oxydiert. Die Größenordnung der Sauerstoffzehrung ist in erster Linie von der Menge der verfügbaren oxydablen Substanzen abhängig. Will man den oxydativen Abbau von bestimmten Nährstoffen zur Untersuchung bringen, so muß man ihre Abbaubedingungen möglichst günstig wählen. Man erreicht das durch Zusatz der betreffenden Ver-

Tabelle 5. Kampfer.

Muskel, Laktat.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	376	418	100	100	100
2.10^{-10}	392	432	104	103	104
2.10^{-8}	392	414	104	100	102
2.10^{-6}	428	432	114	103	109
2.10^{-4}	326	330	87	79	83

Versuchstier: Frosch.

Tabelle 6. Hexeton.

Muskel, Laktat.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	368	384	100	100	100
2.10^{-10}	312	320	85	83	84
2.10^{-8}	310	312	85	81	83
2.10^{-6}	344	344	94	89	92
2.10^{-4}	292	302	79	79	79

Versuchstier: Frosch.

bindungen, deren Verbrennung infolge der erhöhten Konzentration in den Vordergrund tritt. In den folgenden Versuchen wurde zunächst die Oxydationsgeschwindigkeit nach Laktatzugabe in Form von Natriumlaktat gemessen.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 5 und 6 ersichtlich.

Der Reaktionsverlauf entspricht im großen und ganzen den bei Anwendung von Muskelgewebe ohne jeden Zusatz erzielten Ergebnissen. Kampfer läßt die Milchsäureoxydation unbeeinflußt, bzw. steigert sie in den mittleren Konzentrationen nur geringfügig. Bei der höchsten Konzentration von 2.10^{-4} tritt eine erhebliche Hemmung auf im Gegensatz zu der Atmung des frischen Gewebes ohne Zusatz. Hexeton setzt bei allen Konzentrationen die Milchsäureoxydation herab und das annähernd in gleichem Umfange wie die Atmungsgröße des frischen Muskels.

Versuchsserie IV.

Der Abbaumechanismus des Glykogens wurde bereits eingangs besprochen. Angriffspunkt von Giften kann bereits die anaerobe Phase des Glykogenabbaues sein, in der das Glykogen-

molekül bis zu den einfachen Triosen gespalten wird. Als weiterer Angriffspunkt kommen die Vorgänge in Betracht, die Sauerstoff verbrauchen, d. h. die Spaltungsprodukte des Glykogens oxydativ weiterverändern. In welche fermentativen Vorgänge Gifte eingreifen, läßt sich durch einfache Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nicht entscheiden, da eine Verzögerung der Spaltung zwangsläufig eine Verringerung des Sauerstoffverbrauchs haben muß und umgekehrt.

Die Glykogenabbauversuche sind in den Tabellen 7 und 8 wiedergegeben.

Tabelle 7. Kampfer.

Muskel, Glykogen.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	320	344	336	100	100	100	100
2.10^{-10}	312	328	338	97	95	100	97
2.10^{-8}	240	248	290	75	72	86	78
2.10^{-6}	260	288	328	81	84	98	88
2.10^{-4}	414	426	562	129	124	167	137

Versuchstier: Frosch.

Die beiden Pharmaka Kampfer und Hexeton beeinflussen den Glykogenabbau in aequimolekularen Lösungen in ganz verschiedener Stärke. Wie in allen bisherigen Versuchen ist die Grundwirkung der beiden Stoffe eine hemmende. Das Maximum der Hemmung liegt beim Hexeton bei der niedrigsten Konzentration. Die Hemmung nimmt mit ansteigender Konzentration bis zu 2.10^{-6} ab und bei der höchsten Konzentration wieder zu. Beim Kampfer liegen die Verhältnisse ganz anders. Hier ist die schwächste Konzentration von 2.10^{-10} nahezu wirkungslos. Mit zunehmender Dosierung geht bei 2.10^{-8} der Sauerstoffverbrauch

Tabelle 8. Hexeton.

Muskel, Glykogen.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde			% vom Kontrollversuch			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	548	556	500	100	100	100	100
2.10^{-10}	256	256	248	47	46	50	48
2.10^{-8}	336	338	312	61	61	63	62
2.10^{-6}	476	476	432	87	86	87	87
2.10^{-4}	410	426	368	75	77	73	75

Versuchstier: Frosch.

stark herunter und steigt bei den stärkeren Konzentrationen wieder schnell an. Die Atmungssteigerung schwankt bei der Verwendung der Muskulatur von verschiedenen Tieren ganz erheblich. Sie beträgt in Versuch 3 70 % gegenüber dem Kontrollversuch.

In den Glykogenabbauversuchen zeigt sich in besonders eindrucksvoller Weise die von uns des öfteren festgestellte Tatsache, daß die Giftwirkung mit zunehmender Verdünnung wachsen kann. Es sei hier besonders auf die Hexetonversuche hingewiesen, in denen eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme bei der stärksten Verdünnung von 50 % beobachtet wird, während bei der 10 000fach stärkeren Konzentration die Sauerstoffzehrung fast doppelt so groß ist.

Versuchsserie V.

Von ganz besonderer Bedeutung für die Untersuchung des Wirkungsbildes der sog. Herz- und Gefäßmittel ist das Verhalten des Glukoseabbaues im Herzmuskelgewebe, weil der Herzmuskel seinen Energiebedarf vorwiegend durch Verbrennung der Glukose deckt. Die Glukose wird von allen Kohlenhydraten vom Herzmuskel am schnellsten abgebaut.

Die Glukoseabbauversuche sind in den Tabellen 9—12 zusammengefaßt.

Tabelle 9. Kampfer.

Herz, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	520	536	100	100	100
2.10^{-10}	336	336	65	63	64
2.10^{-8}	302	306	58	57	58
2.10^{-6}	634	640	122	120	121
2.10^{-4}	428	446	82	83	83

Versuchstier: Hund.

Tabelle 10. Kampfer.

Herz, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	298	304	100	100	100
2.10^{-10}	216	232	73	76	75
2.10^{-8}	208	216	70	71	71
2.10^{-6}	332	342	112	112	112
2.10^{-4}	246	262	83	86	85

Versuchstier: Kaninchen.

Tabelle 11. Hexeton.

Herz, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	3	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	482	509	100	100	100
2.10^{-10}	416	430	86	85	86
2.10^{-8}	320	322	66	64	65
2.10^{-6}	482	494	100	97	99
2.10^{-4}	418	440	87	87	87

Versuchstier: Hund.

Tabelle 12. Hexeton.

Herz, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	310	320	100	100	100
2.10^{-10}	278	282	90	88	89
2.10^{-8}	200	236	64	74	69
2.10^{-6}	304	328	98	102	100
2.10^{-4}	236	282	76	88	82

Versuchstier: Kaninchen.

Zur Verwendung kamen Herzmuskulatur vom Hund und Kaninchen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß Kampfer und Hexeton sich in ihrem Wirkungsbild beim Glukoseabbau im Herzmuskel weitgehend decken. Die Grundwirkung der beiden Stoffe ist

eine Hemmung der Glukoseoxydation. Das Maximum der Hemmung liegt einheitlich bei der Konzentration von 2.10^{-8}. Die Größenordnung variiert bei artverschiedenen Tieren etwas. Herzmuskel vom Hund ist giftempfindlicher als der vom Kaninchen. Besonders interessant ist, wie auch in den Leber- und Laktatversuchen, die Feststellung, daß eine Konzentration von 2.10^{-6} Kampfer und Hexeton den Sauerstoffverbrauch des Gewebes nicht herabsetzt, sondern sogar — das gilt nur für die Kampferkonzentrationen — steigert.

Die Glukoseversuche bilden einen weiteren Beitrag zu der Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben. Es sei hier besonders auf die Versuche der Tabelle 9 verwiesen, in denen die Atmungsgeschwindigkeit bei einer Konzentration von 2.10^{-8} nur die Hälfte der Atmungsgröße von 2.10^{-6} beträgt, ein weiterer Beweis dafür, daß die Stoffwechselleistung eines Organs durch fallende Giftkonzentrationen in zunehmendem Maße herabgesetzt werden kann.

Versuchsserie VI.

Unter den Glukose abbauenden Organen nimmt Hirngewebe eine Sonderstellung ein, indem hier intermediär keine Phosphorsäureester gebildet werden. Phosphat ist für den Abbau der Glukose im Hirngewebe entbehrlich. Bei der Oxydation der Glukose im Hirngewebe einerseits und im Herzgewebe andererseits sind die fermentativen Abbauvorgänge verschiedener Natur. Die Glukoseabbauversuche im Hirngewebe, Tabelle 13 und 14, ergeben ein anderes Wirkungsbild wie die Herzversuche.

Die Grundwirkung von Kampfer und Hexeton auf die Glukoseoxydation im Herzmuskel besteht, wie in der vorigen Versuchsserie auseinandergesetzt wurde, in einer Hemmung der Sauerstoffatmung mit Ausnahme der Konzentration von 2.10^{-6}. Die Glukoseoxydation im Hirngewebe verhält sich den beiden Giften gegenüber genau umgekehrt. Alle Konzentrationen mit Ausnahme der schwächsten, bei der noch keine Einwirkung feststellbar ist, führen zu einer Steigerung der Glukoseverbrennung. Die maximale Steigerung liegt bei der höchsten Konzen-

Tabelle 13. Kampfer.

Hirn, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	248	260	100	100	100
2.10^{-10}	250	262	100	100	100
2.10^{-8}	272	286	110	110	110
2.10^{-6}	208	216	84	83	84
2.10^{-4}	278	286	112	110	111

Versuchstier: Hund.

Tabelle 14. Hexeton.

Hirn, Glukose.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	222	228	100	100	100
2.10^{-10}	216	240	97	105	101
2.10^{-8}	226	240	102	105	104
2.10^{-6}	184	208	83	91	87
2.10^{-4}	282	304	127	133	130

Versuchstier: Hund.

tration der beiden Gifte. Das Hexeton ist in seiner Wirkungsstärke dem Kampfer weit überlegen. Die Sauerstoffatmung ist hier um 30 % gegenüber dem Kontrollversuch erhöht. Besonders beachtenswert ist, daß die Konzentration von 2.10^{-6} die Geschwindigkeit der Glukoseoxydation verlangsamt, während die-

selbe Dosierung unter den gleichen Bedingungen bei Herzmuskel erregend wirkt.

Die gegensätzliche Giftempfindlichkeit der glukoseabbauenden fermentativen Vorgänge ist ein weiterer Beweis für den doppelten Abbaumechanismus der Glukose in den beiden Organtypen.

Versuchsserie VII.

In der letzten Versuchsserie wurde der Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Bernsteinsäureoxydation geprüft. Die Versuche wurden mit ausgewaschenem Skelettmuskelgewebe angestellt. Die Versuchsbedingungen sind hier besonders übersichtlich, weil der Verbrauch des Sauerstoffs lediglich auf die Oxydation der Bernsteinsäure zu beziehen ist, indem andere Abbauvorgänge wegen Mangel an Brennstoffen nicht vor sich gehen können.

Tabelle 15. Kampfer.

Muskel, bernsteinsaures Na.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	448	490	100	100	100
2.10^{-10}	406	434	91	89	90
2.10^{-8}	418	456	93	93	93
2.10^{-6}	390	408	87	83	85
2.10^{-4}	508	512	114	105	110

Versuchstier: Kaninchen.

Wie aus den Tabellen 15—18 ersichtlich ist, entsprechen sich die beiden untersuchten Stoffe in ihrem Wirkungsbild. In stärkeren Verdünnungen hemmen sie die Bernsteinsäureoxydation, steigern sie dagegen in der stärksten Konzentration. Die Mus-

kulaturen von artverschiedenen Tieren verhalten sich in ihrer Giftempfindlichkeit nicht ganz gleich. Dies gilt besonders für die Kampferversuche. Es sei hier die gewaltige Steigerung der Bernsteinsäureoxydation durch Kampfer im Skelettmuskelgewebe vom Hund angeführt.

Tabelle 16. Kampfer.

Muskel, bernsteinsaures Na.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	434	500	100	100	100
2.10^{-10}	384	398	88	80	84
2.10^{-8}	412	444	95	89	92
2.10^{-6}	536	598	124	120	122
2.10^{-4}	794	870	183	174	179

Versuchstier: Hund.

Tabelle 17. Hexeton.

Muskel, bernsteinsaures Na.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	416	432	100	100	100
2.10^{-10}	354	380	86	88	87
2.10^{-8}	400	404	96	94	95
2.10^{-6}	390	302	94	91	93
2.10^{-4}	458	460	110	107	109

Versuchstier: Kaninchen.

Tabelle 18. Hexeton.

Muskel, bernsteinsaures Na.

Konzentration	cmm O_2 pro g und Stunde		% vom Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
0,0 (Kontrollversuch)	694	776	100	100	100
2.10^{-10}	604	670	87	86	87
2.10^{-8}	597	684	86	88	87
2.10^{-6}	618	686	89	88	89
2.10^{-4}	808	858	117	110	113

Versuchstier: Hund.

Gegenüberstellung der Wirkungsstärke des Kampfers und Hexetons auf die Oxydations- und Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Nach der heute wohl allgemein herrschenden Auffassung gehen die Dehydrierungen den eigentlichen Oxydationen voraus. Da schon Untersuchungen von Papenheim[6]) über den Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe vorliegen, war es von Interesse, die beiden Vorgänge miteinander zu vergleichen. DasDehydrierungsvermögen ergibt sich aus dem reziproken Wert der Entfärbungszeiten. Die Werte für das Dehydrierungsvermögen sind der Arbeit von Papenheim[6]) nach entsprechender Umrechnung entnommen. Alle Zahlen sind auf den Kontrollversuch = 100 bezogen.

Wie aus der Uebersichtstabelle 19 hervorgeht, laufen die Dehydrierungsvorgänge mit den Oxydationsvorgängen nicht parallel. Man müßte verlangen, daß die Dehydrierungsvorgänge, sind sie wirklich die vorbereitenden Vorgänge für die Oxydation, den Oxydationen gegenüber nicht herabgesetzt sein dürfen.

[6]) Thea Papenheim: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

sondern stets die höheren oder doch zumindesten die gleichen Werte ergeben wie für das Oxydationsvermögen. Das ist, wie die Tabelle zeigt, durchaus nicht der Fall. Man muß also die Dehydrierungen und Oxydationen als vollkommen selbständige und voneinander unabhängige Stoffwechselleistungen der Zellen auffassen.

Zusammenfassung.

Die Versuchsergebnisse sind in den Uebersichtstabellen 19 und 20 übersichtlich zusammengestellt. Die Grundwirkung von Kampfer und Hexeton auf die Oxydationsvorgänge im Gewebe besteht in einer Hemmung der Verbrennungsvorgänge. Die Hemmungswirkung der beiden Gifte nimmt nicht, wie man erwarten sollte, mit steigender Konzentration zu. Das Maximum der Hemmung liegt vielmehr bei den niedrigen Konzentrationen. Das Wirkungsbild des Kampfers weicht von dem des Hexetons in fast allen Fällen ab. Hervorzuheben ist, daß bei gewissen Konzentrationen eine Reihe von Oxydationsvorgängen beschleunigt verlaufen. Das gilt beim Kampfer für die Atmung des Muskelgewebes ohne weiteren Zusatz von Nährstoffen, sowie für den Abbau der Milchsäure, des Glykogens, der Glukose und der Bernsteinsäure, beim Hexeton lediglich für die Sauerstoffatmung der Leber und den Abbau der Glukose durch Hirngewebe, sowie für die Bernsteinsäureoxydation. Hervorgehoben sei die entgegengesetzte Giftempfindlichkeit der Glukoseoxydation durch die beiden Organtypen, Herzmuskelgewebe einerseits und Hirngewebe andererseits. Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Kampfer und Hexetonwirkung an allen Organen und allen untersuchten Fermentsystemen nachweisbar ist.

Tabelle 19. Uebersichtstabelle.

% vom Kontrollversuch.

Organ	Nährstoffe	Stoffwechsel-leistung	Kampfer				Hexeton			
			—10 2.10	—8 2.10	—6 2.10	—4 2.10	—10 2.10	—8 2.10	—6 2.10	—4 2.10
Muskel	ohne Zusatz	Oxydationen	98	109	118	100	90	88	88	72
		Dehydrierungen	96	91	77	77	90	86	79	92
Leber	ohne Zusatz	Oxydationen	69	61	92	71	80	70	126	98
		Dehydrierungen	—	—	—	—	—	—	—	—
Muskel	Laktat	Oxydationen	104	102	109	83	84	83	92	79
		Dehydrierungen	86	81	71	63	86	85	85	95
Muskel	Glykogen	Oxydationen	97	78	88	137	48	62	87	75
		Dehydrierungen	108	120	95	88	93	100	100	100
Herz	Glukose	Oxydationen	70	65	117	84	88	67	100	85
		Dehydrierungen	75	78	65	83	89	84	76	70
Hirn	Glukose	Oxydationen	100	110	84	111	101	104	87	130
		Dehydrierungen	98	93	86	81	104	87	100	117
Muskel	Bernstein-säure	Oxydationen	87	93	104	145	87	91	91	112
		Dehydrierungen	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabelle 20.

Uebersichtstabelle.

Organ	Nährstoffe	Kampfer				Hexeton			
		—10 2.10	—8 2.10	—6 2.10	—4 2.10	—10 2.10	—8 2.10	—6 2.10	—4 2.10
Muskel	ohne Zusatz	O	+	++	O	-	-	-	--
Leber	ohne Zusatz	---	---	-	--	--	--	++	O
Muskel	Laktat	O	O	+	--	--	--	-	--
Muskel	Glykogen	O	--	-	+++	---	---	-	--
Herz	Glukose	--	---	++	--	-	---	O	-
Hirn	Glukose	O	O	--	O	O	O	-	+++
Muskel	Bernsteinsäure	-	-	O	+++	-	-	-	+

Zeichenerklärung:

O : ohne Einwirkung ± 5%
\+ : leichte Steigerung 6—15%
++ : starke Steigerung 16—30%
+++ : sehr starke Steigerung 30%
\- : leichte Hemmung 6—15%
-- : starke Hemmung 16—30%
--- : sehr starke Hemmung 30%

Lebenslauf.

Am 6. November 1908 wurde ich zu Bönninghausen als Sohn des Landwirts Heinrich Rülle geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Mönninghausen besuchte ich fünf Jahre die Rektoratschule zu Geseke und weitere fünf Jahre das Gymnasium zu Paderborn, wo ich Ostern 1929 das Reifezeugnis erhielt. Dann studierte ich Zahnheilkunde an der Universität München und bestand dort nach drei Semestern das zahnärztliche Vorexamen. Nach vier weiteren Semestern in Münster erhielt ich am 6. Dezember 1932 die Approbation als Zahnarzt.